

DC-0171

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro

BC

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> : C12N 9/64, C07K 16/40, A61K 38/48, 48/00, 39/395, G01N 33/53, C12Q 1/68, C12N 5/10</p>	<p>A2</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/43505</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 27. Juli 2000 (27.07.00)</p>									
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/00390</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 19. Januar 2000 (19.01.00)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:</p> <table border="0"> <tr> <td>199 02 550.9</td> <td>22. Januar 1999 (22.01.99)</td> <td>DE</td> </tr> <tr> <td>199 25 946.1</td> <td>8. Juni 1999 (08.06.99)</td> <td>DE</td> </tr> <tr> <td>199 29 115.2</td> <td>24. Juni 1999 (24.06.99)</td> <td>DE</td> </tr> </table> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MEMO- REC MEDICAL MOLECULAR RESEARCH COLOGNE STOFFEL GMBH [DE/DE]; Stöckheimer Weg 1, D-50829 Köln (DE).</p> <p>(71)(72) Anmelder und Erfinder: HOFMANN, Kay [DE/DE]; Ehrenfeldgürtel 139, D-50823 Köln (DE).</p> <p>(74) Anwälte: MEYERS, Hans-Wilhelm usw.; Von Kreisler Selting Werner, Postfach 10 22 41, D-50462 Köln (DE).</p>		199 02 550.9	22. Januar 1999 (22.01.99)	DE	199 25 946.1	8. Juni 1999 (08.06.99)	DE	199 29 115.2	24. Juni 1999 (24.06.99)	DE	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>
199 02 550.9	22. Januar 1999 (22.01.99)	DE									
199 25 946.1	8. Juni 1999 (08.06.99)	DE									
199 29 115.2	24. Juni 1999 (24.06.99)	DE									
<p>(54) Title: PROTEASE</p> <p>(54) Bezeichnung: PROTEASE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to protease with two aspartate radicals in a catalytically active structure, a first aspartate radical being in a sequence X<sub>1</sub>GX<sub>2</sub>GD and a second aspartate radical being in a sequence X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>DX<sub>5</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> and X<sub>5</sub> being selected independently of each other from the following: Ala, Val, Leu, Met and Ile; and X<sub>4</sub> being an aromatic amino acid. The sequences X<sub>1</sub>GX<sub>2</sub>GD and X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>DX<sub>5</sub> lie in a transmembrane region.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Protease mit zwei Aspartatresten in einer katalytisch aktiven Struktur, wobei ein erster Aspartatrest in einem Motiv X<sub>1</sub>GX<sub>2</sub>GD liegt und ein zweiter Aspartatrest in einem Motiv X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>DX<sub>5</sub> liegt, wobei X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> und X<sub>5</sub> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus Ala, Val, Leu, Met und Ile und X<sub>4</sub> eine aromatische Aminosäure ist, und die Motive X<sub>1</sub>GX<sub>2</sub>GD und X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>DX<sub>5</sub> in einer Transmembranregion liegen.</p>											

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

## **Protease**

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind eine Protease, Nucleinsäuren kodierend für die Protease sowie die damit in Verbindung stehenden Inhibitoren, Antikörper, Arznei- und Diagnostikmittel.

Die vorliegende Erfindung stellt eine Protease mit zwei Aspartatresten in einer katalytisch aktiven Struktur, wobei ein erster Aspartatrest in einem Motiv  $X_1GX_2GD$  liegt und ein zweiter Aspartatrest in einem Motiv  $X_3X_4DX_5$  liegt, wobei  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  und  $X_5$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus Ala, Val, Leu, Met und Ile und  $X_4$  eine aromatische Aminosäure ist, und die Motive  $X_1GX_2GD$  und  $X_3X_4DX_5$  in einer Transmembranregion liegen, zur Verfügung. Für die Motive wurde der Einbuchstabencode der Aminosäuren verwendet, d.h. D = Asp, G = Gly usw.

Solche Proteasen sind mit hoher Wahrscheinlichkeit an der Spaltung des Amyloid Precursor Proteins (APP) beteiligt. In einer Ausführungsform der Erfindung stellt die erfindungsgemäße Protease die bisher nicht identifizierte  $\gamma$ -Secretase dar, die an der Prozessierung des APP zu den als A $\beta$  bezeichneten Amyloidpeptiden beteiligt ist.

Ein Überblick über die Rolle der  $\gamma$ -Secretasen bei der Entstehung der Alzheimerschen Erkrankung geben S.L. Ross et al. in J. of Biol. Chem. 273 (1998), 15309-15312.

Bevorzugte Proteasen der vorliegenden Erfindung weisen zusätzlich eine Sequenz  $PALX_6YX_7V$  auf, wobei  $X_6$  und  $X_7$  unabhängig voneinander die gleiche Bedeutung haben wie  $X_1$ . Es wird jedoch bevorzugt, dass  $X_6$  und  $X_7$  Leucin oder Isoleucin sind.

Insbesondere handelt es sich bei den Proteasen um Proteasen von Säugetieren, insbesondere von Menschen.

Die erfindungsgemäßen Proteasen weisen bevorzugt katalytisch aktive Aspartatreste in einer Region auf, die innerhalb eines Transmembranbereichs liegt. Transmembranbereiche lassen sich bei Kenntnis der Sequenz eines Proteins aufgrund verschiedener Modelle vorhersagen. Sie sind dadurch gekennzeichnet, dass in einem Bereich überwiegend hydrophobe Aminosäuren liegen, die von Bereichen flankiert werden, in denen eher hydrophile Aminosäuren liegen.

Ein Aspartat in einer Transmembranregion lässt sich beispielsweise durch Anwendung des Programms „GREASE“ nachweisen, das Teil des FASTA 2.0 Programmpaketes ist. Bei einer Fensterbreite von 17 muss mit Hilfe dieses Programms ein Hydrophobizitätswert von mindestens 80 für das Aspartat berechnet werden. Das FASTA-Programmpaket ist beschrieben in W. R. Pearson and D. J. Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85 (1988) 2444-2448. Das Programm GREASE benutzt den Kyte/Doolittle Algorithmus, beschrieben in J. Kyte and R. F. Doolittle, J. Mol. Biol. 157 (1982) 105-132.

Besonders bevorzugte Proteasen der vorliegenden Erfindung werden als psl 1 - 5 bezeichnet (humane psl 1 - 5: SEQ ID No. 1 bis 4 + 19, murine psl 2 - 4: SEQ ID No. 5 - 7, sacc. cerevisiae psl 3: SEQ ID No. 8, humane psl2L SEQ ID No. 18).

Weiterhin sind Varianten der erfindungsgemäßen Proteasen Gegenstand der Erfindung. Varianten sind Proteine, die durch einen oder mehrere Mutationen, Insertionen und Deletionen, insbesondere durch konservative Austausche, von den erfindungsgemäßen Proteasen abgeleitet sind, ins-



besondere N- oder C-terminal verkürzte oder verlängerte Formen.

Auch Nucleinsäuren, die für die erfindungsgemäßen Proteasen kodieren, sind Gegenstand der Erfindung. Bevorzugte erfindungsgemäße Nucleinsäuren sind solche mit der SEQ ID No. 9 - 17 + 20 (human psl 1 - 5: SEQ ID No. 9 - 12 + 20, murine psl 2 - 4: SEQ ID No. 13 - 15, *sacc. cerevisiae* psl 3: SEQ ID No. 16, humane psl2L SEQ ID No. 17). Auch komplementäre Nucleinsäuren sind Bestandteil der Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Proteasen sind an der Spaltung des APP zum A $\beta$  beteiligt und sind damit indirekt an der Entstehung beispielsweise der Alzheimerschen Erkrankung beteiligt. Daher sind auch Inhibitoren, die die Expression oder die Aktivität der Proteasen hemmen, Gegenstand der Erfindung. Solche Inhibitoren können in einfachen Verfahren identifiziert werden. Entsprechende Inhibitoren können beispielsweise durch Messung der Expression oder der Aktivität der Proteasen in Gegenwart von potentiellen Inhibitoren identifiziert werden. Insbesondere zur Messung der Expression eignen sich gegen die Aspartatproteasen gerichtete Antikörper, die somit ebenfalls Bestandteil der Erfindung sind.

Die erfindungsgemäßen Aspartatproteasen sind auch an der Spaltung anderer Transmembranproteine beteiligt, insbesondere des Rezeptorprotein *Notch* und verwandter Proteine, die in der Entwicklung des Nervensystems eine Rolle spielen.

Die proteolytische Spaltungen im Inneren von Membranen ist auch an anderen wichtigen Prozessen beteiligt, z.B.:

- Proteolytischer Abbau von N-terminalen Signalpeptiden nach deren Abspaltung durch die Signalpeptidase.

- Proteolytischer Abbau von C-terminalen Propeptiden, wie sie durch transamidase-katalysierte Abspaltung bei der posttranslationalen GPI-Verankerung von Proteinen entstehen.
- Generierung von Peptiden für die Präsentation durch Histokompatibilitäts-Komplex Moleküle vom Typ I und II. Bei löslichen Proteinen werden solch Peptide vornehmlich durch das Proteasom gebildet. Es entstehen jedoch auch Peptide aus Transmembranregionen von Proteinen, wie sie nur durch eine Spaltung im Inneren der Membran erklärt werden können.
- Proteolytische Spaltung des ER-Stress Sensorproteins Ire1. Das endoplasmatische Retikulum besitzt einen Mechanismus, der die Akkumulation von nicht-gefalteten oder falsch-gefalteten Proteinen detektiert und ein Signal in den Zellkern sendet. Dieser Mechanismus wird "Unfolded Protein Response" oder UPR genannt, und führt zur vermehrten Bildung von Proteinen, die die Faltung erleichtern. Im Säuger gibt es zwei Sensor-Proteine (Ire1alpha und Ire1beta), die auf Faltungsdefekte reagieren und dann innerhalb der Membran proteolytisch gespalten werden.

Durch Einsatz der erfindungsgemäßen Protease bzw. deren Inhibitoren lassen sich die genannten Prozesse therapeutisch beeinflussen.

Hierfür eignen sich insbesondere Zell-Linien, die keine der erfindungsgemäßen Proteasen oder Nukleinsäuren exprimieren und bevorzugt auch keine homologen Proteasen oder Nukleinsäuren enthalten. Mit diesen läßt sich bevorzugt gemäß dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren die Aktivität der Proteasen testen bzw. Inhibitoren gemäß dem Beispiel 2 ermitteln. Besonders geeignet hierfür ist *Saccharomyces cerevisiae*. In

Kenntnis der entsprechenden Protease bzw. der kodierenden Nukleinsäure (SEQ ID No. 8 und 16) lassen sich nach bekannten Methoden Hefestämme herstellen, die dieses Protein bzw. die Nukleinsäure nicht mehr enthalten. Sie eignen sich daher bevorzugt als Expressionssystem zur Charakterisierung der erfindungsgemäßen Aspartatproteasen bzw. zur Identifizierung von geeigneten Inhibitoren. Entsprechende Zelllinien, bevorzugt Hefezell-Linien sowie die Verwendung des Proteins mit der SEQ ID No. 8 als Aspartatprotease und der Nukleinsäure mit der SEQ ID No. 16 zur Expression einer Protease sind daher ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Proteasen, Nucleinsäuren, Inhibitoren und Antikörper können in Arznei- und Diagnostikmitteln enthalten sein. Sie eignen sich insbesondere zur Behandlung oder Diagnose von Erkrankungen, die mit der Spaltung des Amyloid Precursor Proteins ursächlich verbunden sind, insbesondere der Alzheimerschen Erkrankung.

### **Beispiel 1:**

#### **$\gamma$ -Sekretase Assay**

Die putativen  $\gamma$ -Sekretasen werden stabil oder transient in cos-7 Zellen transfiziert, die zusätzlich SpA4CT (Signalpeptid fusioniert an  $\beta$ A4 gefolgt vom APP C-Terminus) stabil exprimieren.  $\gamma$ -Sekretase Aktivität ist in diesem System erkennbar durch die Generierung eines 4,6 KDa großen Peptides bzw. durch das Verschwinden der 11 KDa Bande des vollständigen SpA4CT. Bei Vorliegen der pathologisch relevanten  $\gamma$ -Sekretase sollten beide Fragmente im Inneren der Zelle zu detektieren sein. Im Überstand der Zellen ist immer  $\beta$ A4 zu finden, das durch eine endogene plasmamembran-ständige  $\gamma$ -Sekretase Aktivität generiert wird, die jedoch bei der Pathogenese von Alzheimer keine Rolle spielt.

Die transfizierten Zellen werden dreimal mit kaltem DMEM gewaschen und nachfolgend auf Eis mit einem Zellschaber geerntet. Die Zellen (ca.  $5 \times 10^6$  Zellen) werden durch Zentrifugation gesammelt und in 1 ml Lysis-Puffer (150 mM NaCl, 50 mM Tris-HCl pH 7.5, 1% NP-40, 1% Triton-x-100, 2 mM EDTA) lysiert. Die Kerne werden bei 11 000 g abzentrifugiert. Der Überstand wird einer Immunpräzipitation unterworfen. Hierzu werden 1 ml des Zelllysates mit 2 µg/ml WO2 Immunglobulin (anti-BA4 Antikörper ) versetzt und 0,5 h bei 4°C über Kopf geschüttelt. Nachfolgend werden 20 µl Protein-G Sepharose Suspension (1:1) hinzugeben und 5 h bei 4°C über Kopf geschüttelt. Die Protein-G Sepharose wird konsekutiv je zwei mal mit den Puffern A, B und C (A: 150 mM NaCl, 10 mM Tris-HCl pH 7.5, 0.2% NP-40, 2 mM EDTA; B: 500 mM NaCl, 10 mM Tris-HCl pH 7.5, 0.2% NP-40, 2 mM EDTA; C: 10 mM Tris-HCl pH 7.5) gewaschen, mit 20 µl 3X Probenpuffer versetzt, auf 95°C erhitzt und der Überstand auf ein 12% Tris-Tricine Gel aufgetragen. Nach der gelektrophoretischen Größenfraktionierung werden die Proteine auf eine PVDF-Membran transferiert und nachfolgend mit einem anti-BA4 Antikörper nachgewiesen.

### **Beispiel 2:**

#### **Identifizierung eines $\gamma$ -Sekretase Inhibitors**

Zur Identifizierung eines Inhibitors der pathologisch relevanten  $\gamma$ -Sekretase wird das Enzym nach der obigen Vorschrift in cos-7 Zellen mit SpA4CT coexprimiert. Die Zellen werden in geeigneter Weise mit der zu untersuchenden Substanz in Kontakt gebracht (in Gegenwart oder Abwesenheit von membran-permeabilisierenden Agentien). Anschließend wird das intrazellulär gebildete BA4 wie oben beschrieben nachgewiesen. Eine Verringerung der gebildeten Menge BA4 lässt auf eine Wirksamkeit der Substanz als  $\gamma$ -Sekretase Inhibitor schließen.



### Patentansprüche

1. Protease mit zwei Aspartatresten in einer katalytisch aktiven Struktur, wobei ein erster Aspartatrest in einem Motiv  $X_1GX_2GD$  liegt und ein zweiter Aspartatrest in einem Motiv  $X_3X_4DX_5$  liegt, wobei  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  und  $X_5$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus Ala, Val, Leu, Met und Ile und  $X_4$  eine aromatische Aminosäure ist, und die Motive  $X_1GX_2GD$  und  $X_3X_4DX_5$  in einer Transmembranregion liegen.
2. Protease nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Protease die Sequenz  $PALX_6YX_7V$  aufweist, wobei  $X_6$  und  $X_7$  unabhängig voneinander die gleiche Bedeutung haben wie  $X_1$  und bevorzugt Leu oder Ile sind.
3. Protease nach einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Protease eine der Sequenzen SEQ ID No. 1 - 8 und 18, 19 aufweist.
4. Nucleinsäuren kodierend für eine Protease nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, bevorzugt mit der SEQ ID No. 9 - 17 oder 20.
5. Inhibitoren, dadurch gekennzeichnet, dass sie die Expression oder Aktivität der Protease nach einem der Ansprüche 1 bis 3 hemmen.
6. Antikörper, gerichtet gegen Proteasen nach einem der Ansprüche 1 bis 3.
7. Verfahren zur Identifizierung von Inhibitoren, dadurch gekennzeichnet, dass die Aktivität der Proteasen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Gegenwart von potentiellen Inhibitoren gemessen wird.

8. Arzneimittel oder Diagnostikmittel enthaltend eine Protease nach einem der Ansprüche 1 bis 3, eine Nucleinsäure nach Anspruch 4, einen Inhibitor nach Anspruch 5 und/oder einen Antikörper nach Anspruch 6.
9. Verwendung des Arzneimittels oder Diagnostikmittels nach Anspruch 8 zur Diagnose oder Behandlung von Erkrankungen, die mit der Spaltung des Amyloid Precursor Proteins ursächlich verbunden sind, insbesondere der Alzheimerschen Erkrankung.
10. Verwendung des Arzneimittels oder Diagnostikmittels nach Anspruch 8 zur Diagnose oder Behandlung von Erkrankungen, die mit einem gestörten Abbau von hydrophoben Signalpeptiden ursächlich verbunden sind.
11. Verwendung des Arzneimittels oder Diagnostikmittels nach Anspruch 8 zur Diagnose oder Behandlung von Erkrankungen, die ursächlich mit der Akkumulation von ungefalteten Proteinen im Endoplasmatischen Retikulum verbunden sind.
12. Verwendung des Arzneimittels nach Anspruch 8 zur Beeinflussung der Präsentation von hydrophoben Peptiden durch Histokompatibilitäts-Komplex Moleküle bei Zuständen wie virale Infektion, Krebs oder einer Abstoßungsreaktion nach Transplantation.
13. Zell-Linie, dadurch gekennzeichnet, dass die Zell-Linie keine Protease gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3 exprimiert und/oder keine Nukleinsäure nach Anspruch 4 enthält.

## SEQUENZPROTOKOLL

&lt;110&gt; Memorec Stoffel GmbH

&lt;120&gt; Protease

&lt;130&gt; Protease Memorec

&lt;140&gt;

&lt;141&gt;

&lt;150&gt; 19902550.9

&lt;151&gt; 1999-01-22

&lt;150&gt; 19925946.1

&lt;151&gt; 1999-06-08

&lt;150&gt; 19929115.2

&lt;151&gt; 1999-06-24

&lt;160&gt; 20

&lt;170&gt; PatentIn Ver. 2.1

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 592

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 1

Met Ala Ala Val Ala Ala Ala Leu Ala Arg Leu Leu Ala Ala Phe  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Ala Ala Gln Val Ala Cys Glu Tyr Gly Met Val His Val  
20 25 30

Val Ser Gln Ala Gly Gly Pro Glu Gly Lys Asp Tyr Cys Ile Leu Tyr  
35 40 45

Asn Pro Gln Trp Ala His Leu Pro His Asp Leu Ser Lys Ala Ser Phe  
50 55 60

Leu Gln Leu Arg Asn Trp Thr Ala Ser Leu Leu Cys Ser Ala Ala Asp  
65 70 75 80

Leu Pro Ala Arg Gly Phe Ser Asn Gln Ile Pro Leu Val Ala Arg Gly  
85 90 95

Asn Cys Thr Phe Tyr Glu Lys Val Arg Leu Ala Gln Gly Ser Gly Ala  
100 105 110

Arg Gly Leu Leu Ile Val Ser Arg Glu Arg Leu Val Pro Pro Gly Gly  
115 120 125

Asn Lys Thr Gln Tyr Asp Glu Ile Gly Ile Pro Val Ala Leu Leu Ser  
130 135 140

- 2 -

Tyr Lys Asp Met Leu Asp Ile Phe Thr Arg Phe Gly Arg Thr Val Arg  
 145 150 155 160  
 Ala Ala Leu Tyr Ala Pro Lys Glu Pro Val Leu Asp Tyr Asn Met Val  
 165 170 175  
 Ile Ile Phe Ile Met Ala Val Gly Thr Val Ala Ile Gly Gly Tyr Trp  
 180 185 190  
 Ala Gly Ser Arg Asp Val Lys Lys Arg Tyr Met Lys His Lys Arg Asp  
 195 200 205  
 Asp Gly Pro Glu Lys Gln Glu Asp Glu Ala Val Asp Val Thr Pro Val  
 210 215 220  
 Met Thr Cys Val Phe Val Val Met Cys Cys Ser Met Leu Val Leu Leu  
 225 230 235 240  
 Tyr Tyr Phe Tyr Asp Leu Leu Val Tyr Val Val Ile Gly Ile Phe Cys  
 245 250 255  
 Leu Ala Ser Ala Thr Gly Leu Tyr Ser Cys Leu Ala Pro Cys Val Arg  
 260 265 270  
 Arg Leu Pro Phe Gly Lys Cys Arg Ile Pro Asn Asn Ser Leu Pro Tyr  
 275 280 285  
 Phe His Lys Arg Pro Gln Ala Arg Met Leu Leu Leu Ala Leu Phe Cys  
 290 295 300  
 Val Ala Val Ser Val Val Trp Gly Val Phe Arg Asn Glu Asp Gln Trp  
 305 310 315 320  
 Ala Trp Val Leu Gln Asp Ala Leu Gly Ile Ala Phe Cys Leu Tyr Met  
 325 330 335  
 Leu Lys Thr Ile Arg Leu Pro Thr Phe Lys Ala Cys Thr Leu Leu Leu  
 340 345 350  
 Leu Val Leu Phe Leu Tyr Asp Ile Phe Phe Val Phe Ile Thr Pro Phe  
 355 360 365  
 Leu Thr Lys Ser Gly Ser Ser Ile Met Val Glu Val Ala Thr Gly Pro  
 370 375 380  
 Ser Asp Ser Ala Thr Arg Glu Lys Leu Pro Met Val Leu Lys Val Pro  
 385 390 395 400  
 Arg Leu Asn Ser Ser Pro Leu Ala Leu Cys Asp Arg Pro Phe Ser Leu  
 405 410 415  
 Leu Gly Phe Gly Asp Ile Leu Val Pro Gly Leu Leu Val Ala Tyr Cys  
 420 425 430  
 His Arg Phe Asp Ile Gln Val Gln Ser Ser Arg Val Tyr Phe Val Ala  
 435 440 445

- 3 -

Cys Thr Ile Ala Tyr Gly Val Gly Leu Leu Val Thr Phe Val Ala Leu  
 450 455 460  
 Ala Leu Met Gln Arg Gly Gln Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Val Pro Cys  
 465 470 475 480  
 Thr Leu Val Thr Ser Cys Ala Val Ala Leu Trp Arg Arg Glu Leu Gly  
 485 490 495  
 Val Phe Trp Thr Gly Ser Gly Phe Ala Lys Val Leu Pro Pro Ser Pro  
 500 505 510  
 Trp Ala Pro Ala Pro Ala Asp Gly Pro Gln Pro Pro Lys Asp Ser Ala  
 515 520 525  
 Thr Pro Leu Ser Pro Gln Pro Pro Ser Glu Glu Pro Ala Thr Ser Pro  
 530 535 540  
 Trp Pro Ala Glu Gln Ser Pro Lys Ser Arg Thr Ser Glu Glu Met Gly  
 545 550 555 560  
 Ala Gly Ala Pro Met Arg Glu Pro Gly Ser Pro Ala Glu Ser Glu Gly  
 565 570 575  
 Arg Asp Gln Ala Gln Pro Ser Pro Val Thr Gln Pro Gly Ala Ser Ala  
 580 585 590

<210> 2  
 <211> 520  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 2  
 Met Gly Pro Gln Arg Arg Leu Ser Pro Ala Gly Ala Ala Leu Leu Trp  
 1 5 10 15  
 Gly Phe Leu Leu Gln Leu Thr Ala Ala Gln Glu Ala Ile Leu His Ala  
 20 25 30  
 Ser Gly Asn Gly Thr Thr Lys Asp Tyr Cys Met Leu Tyr Asn Pro Tyr  
 35 40 45  
 Trp Thr Ala Leu Pro Ser Thr Leu Glu Asn Ala Thr Ser Ile Ser Leu  
 50 55 60  
 Met Asn Leu Thr Ser Thr Pro Leu Cys Asn Leu Ser Asp Ile Pro Pro  
 65 70 75 80  
 Val Gly Ile Lys Ser Lys Ala Val Val Val Pro Trp Gly Ser Cys His  
 85 90 95  
 Phe Leu Glu Lys Ala Arg Ile Ala Gln Lys Gly Gly Ala Glu Ala Met  
 100 105 110  
 Leu Val Val Asn Asn Ser Val Leu Phe Pro Pro Ser Gly Asn Arg Ser  
 115 120 125

- 4 -

Glu Phe Pro Asp Val Lys Ile Leu Ile Ala Phe Ile Ser Tyr Lys Asp  
 130 135 140  
 Phe Arg Asp Met Asn Gln Thr Leu Gly Asp Asn Ile Thr Val Lys Met  
 145 150 155 160  
 Tyr Ser Pro Ser Trp Pro Asn Phe Asp Tyr Thr Met Val Val Ile Phe  
 165 170 175  
 Val Ile Ala Val Phe Thr Val Ala Leu Gly Gly Tyr Trp Ser Gly Leu  
 180 185 190  
 Val Glu Leu Glu Asn Leu Lys Ala Val Thr Thr Glu Asp Arg Glu Met  
 195 200 205  
 Arg Lys Lys Lys Glu Glu Tyr Leu Thr Phe Ser Pro Leu Thr Val Val  
 210 215 220  
 Ile Phe Val Val Ile Cys Cys Val Met Met Val Leu Leu Tyr Phe Phe  
 225 230 235 240  
 Tyr Lys Trp Leu Val Tyr Val Met Ile Ala Ile Phe Cys Ile Ala Ser  
 245 250 255  
 Ala Met Ser Leu Tyr Asn Cys Leu Ala Ala Leu Ile His Lys Ile Pro  
 260 265 270  
 Tyr Gly Gln Cys Thr Ile Ala Cys Arg Gly Lys Asn Met Glu Val Arg  
 275 280 285  
 Leu Ile Phe Leu Ser Gly Leu Cys Ile Ala Val Ala Val Val Trp Ala  
 290 295 300  
 Val Phe Arg Asn Glu Asp Arg Trp Ala Trp Ile Leu Gln Asp Ile Leu  
 305 310 315 320  
 Gly Ile Ala Phe Cys Leu Asn Leu Ile Lys Thr Leu Lys Leu Pro Asn  
 325 330 335  
 Phe Lys Ser Cys Val Ile Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Tyr Asp Val  
 340 345 350  
 Phe Phe Val Phe Ile Thr Pro Phe Ile Thr Lys Asn Gly Glu Ser Ile  
 355 360 365  
 Met Val Glu Leu Ala Ala Gly Pro Phe Gly Asn Asn Glu Lys Leu Pro  
 370 375 380  
 Val Val Ile Arg Val Pro Lys Leu Ile Tyr Phe Ser Val Met Ser Val  
 385 390 395 400  
 Cys Leu Met Pro Val Ser Ile Leu Gly Phe Gly Asp Ile Ile Val Pro  
 405 410 415  
 Gly Leu Leu Ile Ala Tyr Cys Arg Arg Phe Asp Val Gln Thr Gly Ser  
 420 425 430

- 5 -

Ser Tyr Ile Tyr Tyr Val Ser Ser Thr Val Ala Tyr Ala Ile Gly Met  
 435 440 445

Ile Leu Thr Phe Val Val Leu Val Leu Met Lys Lys Gly Gln Pro Ala  
 450 455 460

Leu Leu Tyr Leu Val Pro Cys Thr Leu Ile Thr Ala Ser Val Val Ala  
 465 470 475 480

Trp Arg Arg Lys Glu Met Lys Lys Phe Trp Lys Gly Asn Ser Tyr Gln  
 485 490 495

Met Met Asp His Leu Asp Cys Ala Thr Asn Glu Glu Asn Pro Val Ile  
 500 505 510

Ser Gly Glu Gln Ile Val Gln Gln  
 515 520

<210> 3

<211> 377

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Asp Ser Ala Leu Ser Asp Pro His Asn Gly Ser Ala Glu Ala Gly  
 1 5 10 15

Gly Pro Thr Asn Ser Thr Thr Arg Pro Pro Ser Thr Pro Glu Gly Ile  
 20 25 30

Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Leu Leu Leu Met Ala Leu Leu Pro Ile Phe  
 35 40 45

Phe Gly Ala Leu Arg Ser Val Arg Cys Ala Arg Gly Lys Asn Ala Ser  
 50 55 60

Asp Met Pro Glu Thr Ile Thr Ser Arg Asp Ala Ala Arg Phe Pro Ile  
 65 70 75 80

Ile Ala Ser Cys Thr Leu Leu Gly Leu Tyr Leu Phe Phe Lys Ile Phe  
 85 90 95

Ser Gln Glu Tyr Ile Asn Leu Leu Leu Ser Met Tyr Phe Phe Val Leu  
 100 105 110

Gly Ile Leu Ala Leu Ser His Thr Ile Ser Pro Phe Met Asn Lys Phe  
 115 120 125

Phe Pro Ala Ser Phe Pro Asn Arg Gln Tyr Gln Leu Leu Phe Thr Gln  
 130 135 140

Gly Ser Gly Glu Asn Lys Glu Glu Ile Ile Asn Tyr Glu Phe Asp Thr  
 145 150 155 160

Lys Asp Leu Val Cys Leu Gly Leu Ser Ser Ile Val Gly Val Trp Tyr  
 165 170 175

- 6 -

Leu Leu Arg Lys His Trp Ile Ala Asn Asn Leu Phe Gly Leu Ala Phe  
 180 185 190  
 Ser Leu Asn Gly Val Glu Leu Leu His Leu Asn Asn Val Ser Thr Gly  
 195 200 205  
 Cys Ile Leu Leu Gly Gly Leu Phe Ile Tyr Asp Val Phe Trp Val Phe  
 210 215 220  
 Gly Thr Asn Val Met Val Thr Val Ala Lys Ser Phe Glu Ala Pro Ile  
 225 230 235 240  
 Lys Leu Val Phe Pro Gln Asp Leu Leu Glu Lys Gly Leu Glu Ala Asn  
 245 250 255  
 Asn Phe Ala Met Leu Gly Leu Gly Asp Val Val Ile Pro Gly Ile Phe  
 260 265 270  
 Ile Ala Leu Leu Leu Arg Phe Asp Ile Ser Leu Lys Lys Asn Thr His  
 275 280 285  
 Thr Tyr Phe Tyr Thr Ser Phe Ala Ala Tyr Ile Phe Gly Leu Gly Leu  
 290 295 300  
 Thr Ile Phe Ile Met His Ile Phe Lys His Ala Gln Pro Ala Leu Leu  
 305 310 315 320  
 Tyr Leu Val Pro Ala Cys Ile Gly Phe Pro Val Leu Val Ala Leu Ala  
 325 330 335  
 Lys Gly Glu Val Thr Glu Met Phe Ser Tyr Glu Glu Ser Asn Pro Lys  
 340 345 350  
 Asp Pro Ala Ala Val Thr Glu Ser Lys Glu Gly Thr Glu Ala Ser Ala  
 355 360 365  
 Ser Lys Gly Leu Glu Lys Lys Glu Lys  
 370 375

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 384

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 4

Met Ala Glu Gln Thr Tyr Ser Trp Ala Tyr Ser Leu Val Asp Ser Ser  
 1 5 10 15  
 Gln Val Ser Thr Phe Leu Ile Ser Ile Leu Leu Ile Val Tyr Gly Ser  
 20 25 30  
 Phe Arg Ser Leu Asn Met Asp Phe Glu Asn Gln Asp Lys Glu Lys Asp  
 35 40 45  
 Ser Asn Ser Ser Ser Gly Ser Phe Asn Gly Asn Ser Thr Asn Asn Ser  
 50 55 60



- 7 -

Ile Gln Thr Ile Asp Ser Thr Gln Ala Leu Phe Leu Pro Ile Gly Ala  
 65 70 75 80  
 Ser Val Ser Leu Leu Val Met Phe Phe Phe Asp Ser Val Gln Val  
 85 90 95  
 Val Phe Thr Ile Cys Thr Ala Val Leu Ala Thr Ile Ala Phe Ala Phe  
 100 105 110  
 Leu Leu Leu Pro Met Cys Gln Tyr Leu Thr Arg Pro Cys Ser Pro Gln  
 115 120 125  
 Asn Lys Ile Ser Phe Gly Cys Cys Gly Arg Phe Thr Ala Ala Glu Leu  
 130 135 140  
 Leu Ser Phe Ser Leu Ser Val Met Leu Val Leu Ile Trp Val Leu Thr  
 145 150 155 160  
 Gly His Trp Leu Leu Met Asp Ala Leu Ala Met Gly Leu Cys Val Ala  
 165 170 175  
 Met Ile Ala Phe Val Arg Leu Pro Ser Leu Lys Val Ser Cys Leu Leu  
 180 185 190  
 Leu Ser Gly Leu Leu Ile Tyr Asp Val Phe Trp Val Phe Phe Ser Ala  
 195 200 205  
 Tyr Ile Phe Asn Ser Asn Val Met Val Lys Val Ala Thr Gln Pro Ala  
 210 215 220  
 Asp Asn Pro Leu Asp Val Leu Ser Arg Lys Leu His Leu Gly Pro Asn  
 225 230 235 240  
 Val Gly Arg Asp Val Pro Arg Leu Ser Leu Pro Gly Lys Leu Val Phe  
 245 250 255  
 Pro Ser Ser Thr Gly Ser His Phe Ser Met Leu Gly Ile Gly Asp Ile  
 260 265 270  
 Val Met Pro Gly Leu Leu Leu Cys Phe Val Leu Arg Tyr Asp Asn Tyr  
 275 280 285  
 Lys Lys Gln Ala Ser Gly Asp Ser Cys Gly Ala Pro Gly Pro Ala Asn  
 290 295 300  
 Ile Ser Gly Arg Met Gln Lys Val Ser Tyr Phe His Cys Thr Leu Ile  
 305 310 315 320  
 Gly Tyr Phe Val Gly Leu Leu Thr Ala Thr Val Ala Ser Arg Ile His  
 325 330 335  
 Arg Ala Ala Gln Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Val Pro Phe Thr Leu Leu  
 340 345 350  
 Pro Leu Leu Thr Met Ala Tyr Leu Lys Gly Asp Leu Arg Arg Met Trp  
 355 360 365

- 8 -

Ser Glu Pro Phe His Ser Lys Ser Ser Ser Ser Arg Phe Leu Glu Val  
 370 375 380

<210> 5  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 5  
 Val Leu Gly Phe Gly Asp Ile Ile Val Pro Gly Leu Leu Ile Ala Tyr  
 1 5 10 15  
 Cys Arg Arg Phe Asp Val Gln Thr Gly Ser Ser Ile Tyr Tyr Ile Ser  
 20 25 30  
 Ser Thr Ile Ala Tyr Ala Val Gly Met Ile Ile Thr Phe Val Val Leu  
 35 40 45  
 Met Val Met Lys Thr Gly Gln Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Val Pro Cys  
 50 55 60  
 Thr Leu Ile Thr Val Ser Val Val Ala Trp Ser Arg Lys Glu Met Lys  
 65 70 75 80  
 Lys Phe Trp Lys Gly Ser Ser Tyr Gln Val Met Asp His Leu Asp Tyr  
 85 90 95  
 Ser Thr Asn Glu Glu Asn Pro Val Thr Thr Asp Glu Gln Ile Val Gln  
 100 105 110

Gln

<210> 6  
 <211> 378  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 6  
 Met Asp Ser Ala Val Ser Asp Pro His Asn Gly Ser Ala Glu Ala Gly  
 1 5 10 15  
 Thr Pro Ala Asn Gly Thr Thr Arg Pro Pro Ser Thr Pro Glu Gly Ile  
 20 25 30  
 Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Leu Leu Leu Met Ala Leu Leu Pro Ile Phe  
 35 40 45  
 Phe Gly Ala Leu Pro Ser Val Arg Cys Ala Arg Gly Lys Ser Ser Ser  
 50 55 60  
 Asp Met Pro Glu Thr Ile Thr Ser Arg Asp Ala Ala Arg Phe Pro Ile  
 65 70 75 80  
 Ile Ala Ser Cys Thr Leu Leu Gly Leu Tyr Leu Phe Phe Lys Ile Phe  
 85 90 95

- 9 -

Ser Gln Glu Tyr Ile Asn Leu Leu Leu Ser Met Tyr Phe Phe Val Leu  
 100 105 110  
 Gly Ile Leu Ala Leu Ser His Thr Ile Ser Pro Phe Met Asn Lys Phe  
 115 120 125  
 Phe Pro Ala Asn Phe Pro Asn Arg Gln Tyr Gln Leu Leu Phe Thr Gln  
 130 135 140  
 Gly Ser Gly Glu Asn Lys Glu Glu Ile Ile Asn Tyr Glu Phe Asp Thr  
 145 150 155 160  
 Lys Asp Leu Val Cys Leu Gly Leu Ser Ser Val Val Gly Val Trp Tyr  
 165 170 175  
 Leu Leu Arg Lys His Trp Ile Ala Asn Asn Leu Phe Gly Leu Ala Phe  
 180 185 190  
 Ser Leu Asn Gly Val Glu Leu Leu His Leu Asn Asn Val Ser Thr Gly  
 195 200 205  
 Cys Ile Leu Leu Gly Gly Leu Phe Ile Tyr Asp Ile Phe Trp Val Phe  
 210 215 220  
 Gly Thr Asn Val Met Val Thr Val Ala Lys Ser Phe Glu Ala Pro Ile  
 225 230 235 240  
 Lys Leu Val Phe Pro Gln Asp Leu Leu Glu Lys Gly Leu Glu Ala Asp  
 245 250 255  
 Asn Phe Ala Met Leu Gly Leu Gly Asp Ile Val Ile Pro Gly Ile Phe  
 260 265 270  
 Ile Ala Leu Leu Leu Arg Phe Asp Ile Ser Leu Lys Lys Asn Thr His  
 275 280 285  
 Thr Tyr Phe Tyr Thr Ser Phe Ala Ala Tyr Ile Phe Gly Leu Gly Leu  
 290 295 300  
 Thr Ile Phe Ile Met His Ile Phe Lys His Ala Gln Pro Ala Leu Leu  
 305 310 315 320  
 Tyr Leu Val Pro Ala Cys Ile Gly Phe Pro Val Leu Val Ala Leu Ala  
 325 330 335  
 Lys Gly Glu Val Ala Glu Met Phe Ser Tyr Glu Glu Ser Asn Pro Lys  
 340 345 350  
 Asp Pro Ala Ala Val Thr Glu Ser Lys Glu Glu Ser Thr Glu Ala Ser  
 355 360 365  
 Ala Ser Lys Arg Leu Glu Lys Lys Glu Lys  
 370 375

&lt;210&gt; 7

&lt;211&gt; 257

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

- 10 -

&lt;400&gt; 7

Gln Asn Lys Ile Ser Phe Gly Cys Cys Gly Arg Phe Thr Ala Ala Glu  
 1 5 10 15

Leu Leu Ser Phe Tyr Leu Ser Val Met Leu Val Leu Ile Trp Val Leu  
 20 25 30

Thr Gly His Trp Leu Leu Met Asp Ala Leu Ala Met Gly Leu Cys Val  
 35 40 45

Ala Met Ile Ala Phe Val Arg Leu Pro Ser Leu Lys Val Ser Cys Leu  
 50 55 60

Leu Leu Ser Gly Leu Leu Ile Tyr Asp Val Phe Trp Val Phe Phe Ser  
 65 70 75 80

Ala Tyr Ile Phe Asn Ser Asn Val Met Val Lys Val Ala Thr Gln Pro  
 85 90 95

Ala Asp Asn Pro Leu Asp Val Leu Ser Arg Lys Leu His Leu Gly Pro  
 100 105 110

Asn Val Gly Arg Asp Val Pro Arg Leu Ser Leu Pro Gly Lys Leu Val  
 115 120 125

Phe Pro Ser Ser Thr Gly Ser His Phe Ser Met Leu Gly Ile Gly Asp  
 130 135 140

Ile Val Met Pro Gly Leu Leu Leu Cys Phe Val Leu Arg Tyr Asp Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Lys Gln Ala Ser Gly Asp Ser Cys Gly Ala Pro Gly Xaa Ala  
 165 170 175

Asn Ile Ser Gly Arg Met Gln Lys Val Ser Tyr Phe His Cys Thr Leu  
 180 185 190

Ile Gly Tyr Phe Val Gly Leu Leu Thr Ala Thr Val Ala Ser Arg Val  
 195 200 205

His Arg Ala Ala Gln Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Val Pro Phe Thr Leu  
 210 215 220

Leu Pro Leu Leu Thr Met Ala Tyr Leu Lys Gly Asp Leu Arg Arg Met  
 225 230 235 240

Trp Ser Glu Pro Phe His Ser Lys Ser Ser Ser Arg Phe Leu Glu  
 245 250 255

Val

&lt;210&gt; 8

&lt;211&gt; 587

&lt;212&gt; PRT

<213> *Saccharomyces cerevisiae*

- 11 -

&lt;400&gt; 8

Met Asp Lys Tyr Leu Asn Ser Phe Val Asp His Leu Ser Glu Trp Ser  
 1 5 10 15  
 Ser Arg Ala Phe Arg Asn Asn Ser Ser Ser Ala Asn Gln Ser Ala Ser  
 20 25 30  
 Asn Lys Glu Leu Glu Gln Val Phe Glu Gln Ile Asn Ala Ile Val Glu  
 35 40 45  
 Asn His Asn Asn Lys Leu Thr Thr Ala Phe Asp Lys Ile Ser Tyr Arg  
 50 55 60  
 Val Ala His Lys Ile Thr His Leu Val Glu Ser His Ser Leu Val Phe  
 65 70 75 80  
 Asn Tyr Ala Thr Leu Val Leu Ile Ala Ser Ala Leu Val Val Ile Gly  
 85 90 95  
 Ser Phe Thr Ser Ile Ser Ser Ile Pro Phe Thr Ala Leu Pro Pro Thr  
 100 105 110  
 Arg Glu His Ser Leu Phe Asp Pro Thr Asp Phe Asp Val Asp His Asp  
 115 120 125  
 Cys His Val Ile Tyr Arg Glu Asn Asp Glu Asp Lys Lys Lys Lys Lys  
 130 135 140  
 Lys Ser Lys Arg Phe Phe Asp Met Met Asp Glu Lys His Ala Ile Ile  
 145 150 155 160  
 Leu Pro Leu Thr Ser Gly Cys Thr Leu Leu Ala Leu Tyr Phe Val Ile  
 165 170 175  
 Lys Lys Leu His Leu Asn Trp Leu Lys Tyr Val Val Lys Ile Leu Asn  
 180 185 190  
 Phe Asn Ile Thr Leu Leu Asn Ile Pro Ala Gly Thr Phe Val Tyr Ser  
 195 200 205  
 Tyr Phe Leu Asn Ser Leu Phe Arg Asn Leu Ser His Leu Ala Ser Trp  
 210 215 220  
 Asn Pro Leu Val Val Leu Pro Arg Tyr Arg Val Thr Ile Ala Asp Asp  
 225 230 235 240  
 Asn Glu Asp Leu Asn Lys Ile Gly Gly Phe Val Thr Asn Leu Asn Tyr  
 245 250 255  
 Lys Asp Gly Leu Thr Asn Ser Val Val His Lys Lys Thr Leu Asp Glu  
 260 265 270  
 Ile Glu Lys Asp His Trp Met Lys His Phe Tyr Arg Arg Glu Leu Val  
 275 280 285  
 Glu Pro Lys Asp Ile Lys Ser Lys Arg Gln Ile Ser Asn Met Tyr Leu  
 290 295 300

- 12 -

Asn Ser Ala Leu Ile Val Ser Phe Val Leu Ser Ile Val Ser Thr Val  
 305 310 315 320  
 Tyr Phe Tyr Leu Ser Pro Asn Asp Trp Leu Ile Ser Asn Ala Val Ser  
 325 330 335  
 Met Asn Met Ala Ile Trp Ser Ile Ala Gln Leu Lys Leu Lys Asn Leu  
 340 345 350  
 Lys Ser Gly Ala Leu Ile Leu Ile Ala Leu Phe Phe Tyr Asp Ile Cys  
 355 360 365  
 Phe Val Phe Gly Thr Asp Val Met Val Thr Val Ala Thr Asn Leu Asp  
 370 375 380  
 Ile Pro Val Lys Leu Ser Leu Pro Val Lys Phe Asn Thr Ala Gln Asn  
 385 390 395 400  
 Asn Phe Asn Phe Ser Ile Leu Gly Leu Gly Asp Ile Ala Leu Pro Gly  
 405 410 415  
 Met Phe Ile Ala Met Cys Tyr Lys Tyr Asp Ile Trp Lys Trp His Leu  
 420 425 430  
 Asp His Asp Asp Thr Glu Phe His Phe Leu Asn Trp Ser Tyr Val Gly  
 435 440 445  
 Lys Tyr Phe Ile Thr Ala Met Val Ser Tyr Val Ala Ser Leu Val Ser  
 450 455 460  
 Ala Met Val Ser Leu Ser Ile Phe Asn Thr Ala Gln Pro Ala Leu Leu  
 465 470 475 480  
 Tyr Ile Val Pro Ser Leu Leu Ile Ser Thr Ile Leu Val Ala Cys Trp  
 485 490 495  
 Asn Lys Asp Phe Lys Gln Phe Trp Asn Phe Gln Tyr Asp Thr Ile Glu  
 500 505 510  
 Val Asp Lys Ser Leu Lys Lys Ala Ile Glu Lys Lys Glu Asn Ser Ile  
 515 520 525  
 Thr Tyr Ser Thr Phe Ile Leu Ser Glu Tyr Tyr Asn Asp Ala Asp Lys  
 530 535 540  
 Tyr Ala Leu Leu Gly Asp Asp Val Asn Glu Asn Phe Asp Asp Asp Glu  
 545 550 555 560  
 Glu Phe Val Gln Glu Glu Asp Leu Ser Asp Ser Ser Glu Glu Glu Leu  
 565 570 575  
 Ser Glu Glu Asp Leu Leu Asp Asp Glu Ser Ser  
 580 585

&lt;210&gt; 9

&lt;211&gt; 1776

&lt;212&gt; DNA

<213> *Saccharomyces cerevisiae*

&lt;400&gt; 9

```

atggcggcag cggcggcggc tgcgctggcg cggcttttgg cggcctttct gctcctcgcg 60
gcccagggtgg cctgtgagta cggcatggtg cacgtggtct cccaggccgg gggccccgaa 120
ggcaaagact actgcatcct ctacaaccgg cagtggggccc atcttccgca cgacctcagc 180
aaggcatctt tcctgcagct gcgcaactgg acggcctccc tgctctgctc cgcagccgac 240
ctccccgccc gtggcttcag caaccagatc ccgctggtgg cgcgggggaa ctgcaccttc 300
tatgagaaag tgaggctggc ccagggcagc ggagcacgcg ggctgctcat cgtcagcagg 360
gagaggctgg tccccccggg gggtaataag acgcagtatg atgagattgg cattcccgtg 420
gccctgctca gctacaaaga catgctggac atcttcacgc gtttcggccg cacgggtgagg 480
gcggcgctgt atgcgcctaa ggagccgggt ctggactaca acatggctcat catcttcac 540
atggctgtgg gcaccgtcgc catcggcggc tactgggccc ggagtcggga cgtgaagaaa 600
aggtacatga agcacaagcg cgacgatggg cccgagaagc aggaggacga ggcgggtggac 660
gtgacgcggg tgatgacctg cgtgtttgtg gtgatgtgct gctccatgct ggtgctgctc 720
tactacttct acgacctcct cgtgtacgtg gtcatcggga tcttctgctt ggcctccgcc 780
accggcctct acagctgctt ggcgcctgtg gtgcggcggc tgcccttcgg caagtgcagg 840
atccccaaca acagcctgcc ctacttccac aagcgcccg caggcccgat gctgctcctg 900
gcgctcttct gcgtggccgt cagcgtggtg tggggcgctt tccgcaacga ggaccagtgg 960
gcctgggtcc tccaggatgc cctgggcacg gccttctgcc tctacatgct gaagaccatc 1020
cgtctgcccc ccttcaaggc ctgcacgctg ctgctgctgg tgctgttctt ctacgacatc 1080
ttcttctgtg tcatcacgcc cttcctgacc aagagtggga gcagcatcat ggtggagggtg 1140
gccactgggc cctcggactc agccaccgtg gagaagctgc ccatggctct gaaggtgccc 1200
aggctgaact cctcacctct ggcctgtgtg gaccggccct tctccctcct gggtttcgga 1260
gacattttgg tgccagggtg gctggtggcc tactgccaca ggtttgacat ccaggtagac 1320
tcctccaggg tatacttctg ggcctgcacc atgcctatg gcgttggcct ccttgtgaca 1380
ttcgtggcac tggccctgat gcagcgtggc cagcccgctc tctctacct ggtgccctgc 1440
acgctggtga cgagctgcgc tgtggcgctc tggcgccggg agctgggcgt gttctggacg 1500
ggcagcggct ttgcgaaagt cctacctcca tctcgtggg cccagcacc agccgacggc 1560
ccgcagcctc ccaaagactc tgccacgcca ctctccccgc agccgccag cgaagaacca 1620
gccacatccc cctggcctgc tgagcagtc ccaaaatcac gcacgtccga ggagatgggg 1680
gctggagccc ccatgcggga gcctgggagc ccagctgaat ccgaggggcg ggaccaggcc 1740
cagccgtccc cggtaaccca gcctggcgcc tcggcc 1776

```

&lt;210&gt; 10

&lt;211&gt; 1560

&lt;212&gt; DNA

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 10

```

atggggccgc agcggcggct gtccctgcc ggggccgccc tactctgggg cttcctgctc 60
cagctgacag ccgctcagga agcaatcttg catgcgtctg gaaatggcac aaccaaggac 120
tactgcatgc tttatacccc ttattggaca gctcttccaa gtaccctaga aaatgcaact 180
tccattagtt tgatgaatct gacttccaca ccactatgca acctttctga tattcctcct 240
gttggcataa agagcaaagc agttgtggtt ccatggggaa gctgccattt tcttgaaaaa 300
gccagaattg cacagaaagg agtgctgaa gcaatgttag ttgtcaataa cagtgtccta 360
tttctccct caggtaacag atctgaattt cctgatgtga aaatactgat tgcatttata 420
agctacaaag acttttagaga tatgaaccag actctaggag ataacattac tgtgaaaatg 480
tattctccat cgtggcctaa ctttgattat actatgggtg ttattttgt aattgagggtg 540
ttcactgtgg cattaggtgg atactggagt ggactagtgg aattggaaaa cttgaaagca 600
gtgacaactg aagatagaga aatgaggaaa aagaaggaa aatatttaac ttttagtcc 660
cttacagttg taatatttgg ggtcatctgc tgtgttatga tggctctact ttatttcttc 720
tacaatgggt tggtttatgt tatgatagca attttctgca tagcatcagc aatgagtctg 780
tacaactgtc ttgctgcact aattcataag ataccatag gacaatgcac gattgcatgt 840
cgtggcaaaa acatggaagt gagacttatt tttctctctg gactgtgcat agcagtagct 900
gttgtttggg ctgtgtttcg aaatgaagac aggtgggctt ggattttaca ggatatcttg 960
gggattgctt tctgtctgaa ttaattaaa acactgaagt tgcccaactt caagtcatgt 1020

```

- 14 -

```

gtgatacttc taggccttct cctcctctat gatgtatttt ttgttttcat aacaccattc 1080
atcacaaaaga atggtgagag tatcatgggt gaactcgcag ctggaccctt tggaaataat 1140
gaaaagtgtgc cagtagtcat cagagtacca aaactgatct atttctcagt aatgagtgtg 1200
tgcctcatgc ctgtttcaat attgggtttt ggagacatta ttgtaccagg cctgttgatt 1260
gcatactgta gaagatttga tgttcagact ggttcttctt acatatacta tgtttcgtct 1320
acagttgcct atgctattgg catgatactt acatttgttg ttctgggtgct gatgaaaaag 1380
gggcaacctg ctctcctcta tttagtagct tgcacactta ttactgcctc agttgttgcc 1440
tggagacgta aggaaatgaa aaagttctgg aaaggttaaca gctatcagat gatggacat 1500
ttggattgtg caacaaatga agaaaaccct gtgatattctg gtgaacagat tgtccagcaa 1560

```

&lt;210&gt; 11

&lt;211&gt; 1131

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 11

```

atggactcgg ccctcagcga tccgcataac ggcagtgcgg aggcaggcgg cccacccaac 60
agcactacgc ggccgccttc cacgcccagag ggcacgcgcg tggcctacgg cagcctcctg 120
ctcatggcgc tgcgtgccat ctctctcggc gccctgcgct ccgtacgctg cggccgcggc 180
aagaatgctt cagacatgcc tgaacaatc accagccggg atgccgcccg cttccccatc 240
atgccagct gcacactctt ggggctctac ctctttttca aaatattctc ccaggagtac 300
atcaacctcc tgcgtgccat gtatttcttc gtgctgggaa tcttgccct gtccacacc 360
atcagcccct tcatgaataa gttttttcca gccagcttcc caaatcgaca gtaccagctg 420
ctcttcacac agggttcttg ggaacaacag gaagagatca tcaattatga atttgacacc 480
aaggacctgg tgtgcctggg cctgagcagc atcgttggcg tctggtacct gctgaggaag 540
cactggattg ccaacaacct tttggcctg gccctctccc ttaatggagt agagctcctg 600
cacctcaaca atgtcagcac tggctgcato ctgctggcg gactcttcac ctacgatgct 660
ttctgggtat ttggcaccaa tgtgatgggt acagtggcca agtccttcga ggcaccaata 720
aaattggtgt ttccccagga tctgctggag aaaggcctcg aagcaaacia ctttgccatg 780
ctgggacttg gagatgtcgt cattccaggg atcttcattg ccttgctgct gcgctttgac 840
atcagcttga agaagaatac ccacacctac ttctacacca gctttgcagc ctacatcttc 900
ggcctgggccc ttacctctt catcatgcac atcttcaagc atgctcagcc tggcctccta 960
tacctgggtcc ccgcctgcat cggttttcct gtcctgggtg cgctggccaa gggagaagtg 1020
acagagatgt tcagttatga ggagtcaaat cctaaggatc cagcggcagt gacagaatcc 1080
aaagagggaa cagaggcatc agcatcgaag gggctggaga agaaagagaa a 1131

```

&lt;210&gt; 12

&lt;211&gt; 1152

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 12

```

atggcgggagc agacctactc gtgggcctat tccctgggtg attccagtca agtgtctaca 60
tttctgattt ccattcttct tatagtctat ggtagtttca ggtcccttaa tatggacttt 120
gaaaatcaag ataaggagaa agacagtaat agttcttctg ggtctttcaa tggcaacagc 180
accaataata gcatccaaac aattgactct acccaggctc tgttccctcc aattggagca 240
tctgtctctc ttttagtaat gttcttcttc tttgactcag ttcaagtagt ttttacaata 300
tgtacagcag ttcttgcaac gatagctttt gctttcttc tctcccgat gtgccagat 360
ttaacaagac cctgctcacc tcagaacaag atttcctttg gttgctgtgg acgtttcact 420
gctgctgagt tgctgtcatt ctctctgtct gtcatgctcg tctcatctg ggttctcact 480
ggccattggc ttctcatgga tgcactggcc atgggcctct gtgtcgccat gatcgcttt 540
gtccgcctgc cgagcctcaa ggtctcctgc ctgcttctct cagggttct catctatgat 600
gtcttttggg tatttttctc agcctacatc ttcaatagca acgtcatggt gaaggtggcc 660
actcagccgg ctgacaatcc ccttgacgtt ctatcccggg agctccacct ggggcccaat 720
gttgggcgtg atgttctctg cctgtctctg cctggaaaac tgggtcttcc aagctccact 780
ggcagccact tctccatgtt gggcatcgga gacatcgta tgcctggtct cctactatgc 840

```



- 15 -

```

tttgtccttc gctatgacaa ctacaaaaag caagccagt gggactcctg tggggcccct 900
ggacctgcca acatctccgg gcgcatgcag aaggtctcct actttcactg caccctcatc 960
ggatactttg taggcctgct cactgctact gtggcgtctc gcattcaccg ggccgcccag 1020
cccgcccttc tctatttggg gccatttact ttattggcac tcctcacgat ggctatttta 1080
aagggcgacc tccggcggat gtggtctgag cttttccact ccaagtccag cagctcccga 1140
ttcctggaag ta 1152

```

<210> 13  
 <211> 339  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

```

<400> 13
gtattgggtt tccgagatat cattgtacca ggcctgttga ttgcatattg tagaagattc 60
gatgttcaga ctggttcttc tatatactat atttcatcca caattgccta tgctgttggc 120
atgatcatta cctttgttgt cctgatggtg atgaaaacag ggcagcctgc tctcctctac 180
ttggtacctt gtacacttat tactgtctca gtcgttgctt ggagtcgtaa ggaaatgaaa 240
aagttctgga aaggcagcag ctatcaggtg atggaccacc tggactattc aacaaatgaa 300
gaaaatccag tgacgactga tgagcagatt gtacaacag 339

```

<210> 14  
 <211> 1134  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

```

<400> 14
atggattcgg ctgtcagcga tccgcacaac ggcagcgccg aggctggcac cccagccaac 60
ggcagcagcg ggccgccctc cacgcccagag ggcacgcgcg tggcctacgg cagcctcctg 120
ctcatggcgc tgctgcccac cttcttcggc gccctgccgt cgggtgcgctg cgcccgcggc 180
aagagctctt cggacatgcc agaaaccatc accagtcgag atgccgcccg cttccccatc 240
atcgccagct gcacactcct ggggctctac ctctttttca aaatattctc ccaggagtac 300
atcaacctct tgctgtccat gtatttcttc gtgctgggga tcctggccct gtcacacacc 360
atcagcccct tcatgaataa gttttttcca gccaaacttc caaaccgcca gtatcagctg 420
ctcttcacac agggctctgg ggaaaacaaa gaagagatca tcaactatga gtttgacact 480
aaggacctgg tgtgcctggg cctaagcagc gtcgttggtg tctggtacct tctgaggaag 540
cactggattg ccaacaacct gtttggcctg gccttctccc ttaatggggt agagctcctg 600
cacctgaaca acgtgagcac tggctgtatc ctgctcggag gactcttcat ctatgacatc 660
ttctgggtat tcggcaccac cgtgatggtg acagtgacca agtcctttga ggcaccaata 720
aaattggtgt tccccagga tctgctggag aagggccttg aagcagacaa ctttgccatg 780
ctgggacttg gagacattgt cattccaggg atcttcattg ccttactgct tcgttttgac 840
atcagcttga agaagaacac gcacacctac ttctacacca gcttcgcccg ctacatcttc 900
ggcctgggtc tcaccatctt catcatgcac atcttcaagc acgcccagcc ggctctcctg 960
tacctgggtc ctgctgcat cggctttcct gtcctgggtg cactagccaa gggagaagtg 1020
gccgagatgt tcagttatga ggagtccaac cctaaagatc cagcagccgt gactgaatcc 1080
aaagaggagt caacagaggc gtcggcatcg aagaggctag agaagaagga gaaa 1134

```

<210> 15  
 <211> 771  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

```

<400> 15
cagaacaaga tttccttcgg ttgctgtggg cgtttcactg ctgccgagct gctgtcgttc 60
tacctgtctg tcatgctcgt cctcatctgg gttctcactg gccactggct tctcatggat 120
gctctggcca tgggtctctg tgttgccatg atcgcccttg tccgctgcc aagcctcaag 180

```

- 16 -

```

gtttcctgcc tgccttctctc agggctttctc atctacgatg tcttctgggt gttctttctca 240
gcctacatct tcaacagtaa tgtcatgggtg aaagtggcca cacagccagc tgacaatccc 300
ctcgacgttc tgtccaggaa gctccacctg ggacccaatg tggggcggtga tgttcctcgc 360
ctgtctttgc ctggaaaatt ggtcttccca agctccactg gcagtcactt ctctatgctg 420
ggcatcgggg acattgtgat gcccggcctc ctgttatgct ttgttcttcg ctatgacaac 480
tacaagaaac aagccagtgg tgactcgtgt ggggcccctg gcanngccaa tatctctggg 540
cgcatgcaga aggtctccta cttccactgc accctcatcg ggtactttgt aggtctgctc 600
actgcgactg tggcgtctcg cgtccaccga gctgccagc cagctctcct ctacttggg 660
ccatttacc ctttgccact cctcaccatg gcctacctaa agggtgactt acggaggatg 720
tggctctgagc ccttccactc caagtccagc agctcccgtg tcttggaagt a 771

```

&lt;210&gt; 16

&lt;211&gt; 1761

&lt;212&gt; DNA

<213> *Saccharomyces cerevisiae*

&lt;400&gt; 16

```

atggacaagt atttgaattc atttgttgac cacctttcag agtggtcac tcgtgccttt 60
aggaacaatt catcaagcgc taaccaaagt gcgtcgaaca aggaattaga acaagttttt 120
gaacagatca atgctatagt tgaaaaccac aataacaaat taaccactgc ctttgataag 180
atatcatatc gcgttgctca caagattaca cacttgggtg aaagccattc tttagtattc 240
aactacgcca ctttagttct catcgcaagt gctttgggtc ttattggctc atttacgtct 300
atttcttcta ttccatttac agctctacct cctacgagag aacactcatt gtttgatcct 360
acagattttg atgtggacca cgactgtcat gttatctacc gcgagaatga cgaagataaa 420
aagaaaaaga agaaaagcaa gaggttttct gatatgatgg atgaaaaaca tgcgattata 480
ctgcccttaa ctagtggctg tactttactc gctctctatt ttgtgatcaa gaaactacac 540
ctaaactggc taaaatatgt ggtgaaaatt ttgaatttta atataacact gctaaataac 600
ccagctggca catttgtcta ctccactttt ctcaactcac ttttcagaaa cctatcacat 660
ttagcttctt ggaatcccct gggtgtttta ccaaggatc gtgtaacaat agctgatgat 720
aacgaagacc tgaacaagat aggcgggttt gttaccaatt tgaattacaa agatggattg 780
accaactcag ttgttcacaa gaaaacattg gatgagattg aaaaagatca ttggatgaag 840
catttttaca gaagagaatt agttgaaccg aaggatatta aatcgaagag gcagatcagc 900
aacatgtatt tgaatagcgc attaatgttt tgcgttcgtt tgtccatcgt ttctaccgta 960
tatttctatt tatcacccaa tgattggtta atatccaatg ctgtcagtat gaatatggct 1020
atttgggtcca ttgtcaatt aaaattgaag aatttaaaat cagggggcct aatcctaatt 1080
gctctatttt ttacgacat ttgctttgtc tttgggtaccg atgtaatggg tacagtagct 1140
actaaccttg atattcccgt aaaactaagc ttaccagtca agtttaatac agctcaaaac 1200
aacttcaatt tttcaatact tggctcgggt gatattgcct tgcctgggtat gtttattgct 1260
atgtgctaca aatatgacat ctggaagtgg caccttgatc atgatgacac tgaattccac 1320
tttttgaact ggtcatagct tggaaaatat tttattactg ctatgggttag ttacgttgct 1380
tctttgggtat ctgccatggt ctcttgttcc attttcaata ctgctcaacc ggctttatta 1440
tacattgttc cttccttggt gattagtagt attttggtag cttgctggaa caaggatttt 1500
aagcagtttt ggaattttca gtatgatacg attgaagtgg ataaaagttt aaaaaagcg 1560
atagaaaaaa aggagaactc tataacttat tcgaccttca tcctatcaga atactataat 1620
gatgccgaca agtatgcctt gcttgggtgat gatgtaaacg aaaattttga cgatgatgaa 1680
gaattcgtgc aagaggaaga tctcagtac agctctgagg aagagcttcc tgaagaagat 1740
ctcttggtat acgaatcttc t

```

1761

&lt;210&gt; 17

&lt;211&gt; 1560

&lt;212&gt; DNA

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 17

```

atggggccgc agcggcggct gtcccctgcc ggggcgcgcc tactctgggg cttcctgctc 60
cagctgacag ccgctcagga agcaatcttg catgcgtctg gaaatggcac aaccaaggac 120

```

- 17 -

```

tactgcatgc tttataaccc ttattggaca gctcttccaa gtaccctaga aaatgcaact 180
tccattagtt tgatgaatct gacttccaca ccactatgca acctttctga ttttctcct 240
gttggcataa agagcaaagc agttgtggtt ccattgggaa gctgccattt tcttgaaaaa 300
gccagaattg cacagaaagg aggtgctgaa gcaatgtag ttgtcaataa cagtgtccta 360
tttctcctt caggtaacag atctgaattt cctgatgtga aaatactgat tgcatttata 420
agctacaaag acttttagaga tatgaaccag actctaggag ataacattac tgtgaaaatg 480
tattctccat cgtggcctaa ctatgattat actatggtgg gtatttttgg aattgcggtg 540
ttcactgggg cattaagtgg atactggagt ggactagttg aattggaaaaa cttgaaagca 600
gtgacaactg aagatagaga aatgaggaaa aagaaggaag aatatttaac ttttagtcct 660
cttacagttg taatatttgt ggtcatctgc tgtgtatga tggcttact ttatttcttc 720
tacaaatggt tggtttatgt tatgatagca attttctgca tagcatcagc aatgagtctg 780
tacaactgtc ttgctgcact aattcataag ataccatatg gacaatgcac gattgcatgt 840
cgtggcaaaa acatggaagt gagacttatt tttctctctg gactgtgcat agcagtagct 900
gttggttggg ctgtgttctg aaatgaagac aggtgggctt ggattttaca ggatatcttg 960
gggattgctt tctgtctgaa ttttaattaa acactgaagt tgcccaactt caagtcatgt 1020
gtgatacttc taggccttct cctcctctat gatgtatttt ttgttttcat aacaccattc 1080
atcacaaaga atgggtgagag tatcatggtt gaactcgcag ctggaccttt tggaaataat 1140
gaaaagttgc cagtagtcat cagagtacca aaactgatct atttctcagt aatgagtgtg 1200
tgctcatgc ctgtttcaat attgggtttt ggagacatta ttgtaccagg cctgttgatt 1260
gcatactgta gaagatttga tgttcagact ggttcttctt acatatacta tgttctgtct 1320
acagttgcct atgctatttg catgatactt acatttggtt ttctgggtgct gatgaaaaag 1380
gggcaacctg ctctcctcta ttttagacct tgcacactta ttactgcctc agttgttgcc 1440
tggagacgta aggaaatgaa aaagtcttg aaaggtaaca gctatcagat gatggacat 1500
ttggattgtg caacaaatga agaaaaccct gtgatatctg gtgaacagat tgtccagcaa 1560

```

&lt;210&gt; 18

&lt;211&gt; 520

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens.

&lt;400&gt; 18

```

Met Gly Pro Gln Arg Arg Leu Ser Pro Ala Gly Ala Ala Leu Leu Trp
  1             5             10             15

```

```

Gly Phe Leu Leu Gln Leu Thr Ala Ala Gln Glu Ala Ile Leu His Ala
      20             25             30

```

```

Ser Gly Asn Gly Thr Thr Lys Asp Tyr Cys Met Leu Tyr Asn Pro Tyr
      35             40             45

```

```

Trp Thr Ala Leu Pro Ser Thr Leu Glu Asn Ala Thr Ser Ile Ser Leu
      50             55             60

```

```

Met Asn Leu Thr Ser Thr Pro Leu Cys Asn Leu Ser Asp Ile Pro Pro
      65             70             75             80

```

```

Val Gly Ile Lys Ser Lys Ala Val Val Val Pro Trp Gly Ser Cys His
      85             90             95

```

```

Phe Leu Glu Lys Ala Arg Ile Ala Gln Lys Gly Gly Ala Glu Ala Met
      100            105            110

```

```

Leu Val Val Asn Asn Ser Val Leu Phe Pro Pro Ser Gly Asn Arg Ser
      115            120            125

```

```

Glu Phe Pro Asp Val Lys Ile Leu Ile Ala Phe Ile Ser Tyr Lys Asp
      130            135            140

```

- 18 -

Phe Arg Asp Met Asn Gln Thr Leu Gly Asp Asn Ile Thr Val Lys Met  
 145 150 155 160  
 Tyr Ser Pro Ser Trp Pro Asn Tyr Asp Tyr Thr Met Val Gly Ile Phe  
 165 170 175  
 Gly Ile Ala Val Phe Thr Gly Ala Leu Ser Gly Tyr Trp Ser Gly Leu  
 180 185 190  
 Val Glu Leu Glu Asn Leu Lys Ala Val Thr Thr Glu Asp Arg Glu Met  
 195 200 205  
 Arg Lys Lys Lys Glu Glu Tyr Leu Thr Phe Ser Pro Leu Thr Val Val  
 210 215 220  
 Ile Phe Val Val Ile Cys Cys Val Met Met Val Leu Leu Tyr Phe Phe  
 225 230 235 240  
 Tyr Lys Trp Leu Val Tyr Val Met Ile Ala Ile Phe Cys Ile Ala Ser  
 245 250 255  
 Ala Met Ser Leu Tyr Asn Cys Leu Ala Ala Leu Ile His Lys Ile Pro  
 260 265 270  
 Tyr Gly Gln Cys Thr Ile Ala Cys Arg Gly Lys Asn Met Glu Val Arg  
 275 280 285  
 Leu Ile Phe Leu Ser Gly Leu Cys Ile Ala Val Ala Val Val Trp Ala  
 290 295 300  
 Val Phe Arg Asn Glu Asp Arg Trp Ala Trp Ile Leu Gln Asp Ile Leu  
 305 310 315 320  
 Gly Ile Ala Phe Cys Leu Asn Leu Ile Lys Thr Leu Lys Leu Pro Asn  
 325 330 335  
 Phe Lys Ser Cys Val Ile Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Tyr Asp Val  
 340 345 350  
 Phe Phe Val Phe Ile Thr Pro Phe Ile Thr Lys Asn Gly Glu Ser Ile  
 355 360 365  
 Met Val Glu Leu Ala Ala Gly Pro Phe Gly Asn Asn Glu Lys Leu Pro  
 370 375 380  
 Val Val Ile Arg Val Pro Lys Leu Ile Tyr Phe Ser Val Met Ser Val  
 385 390 395 400  
 Cys Leu Met Pro Val Ser Ile Leu Gly Phe Gly Asp Ile Ile Val Pro  
 405 410 415  
 Gly Leu Leu Ile Ala Tyr Cys Arg Arg Phe Asp Val Gln Thr Gly Ser  
 420 425 430  
 Ser Tyr Ile Tyr Tyr Val Ser Ser Thr Val Ala Tyr Ala Ile Gly Met  
 435 440 445

- 19 -

Ile Leu Thr Phe Val Val Leu Val Leu Met Lys Lys Gly Gln Pro Ala  
 450 455 460

Leu Leu Tyr Leu Val Pro Cys Thr Leu Ile Thr Ala Ser Val Val Ala  
 465 470 475 480

Trp Arg Arg Lys Glu Met Lys Lys Phe Trp Lys Gly Asn Ser Tyr Gln  
 485 490 495

Met Met Asp His Leu Asp Cys Ala Thr Asn Glu Glu Asn Pro Val Ile  
 500 505 510

Ser Gly Glu Gln Ile Val Gln Gln  
 515 520

<210> 19

<211> 684

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Met Ala Cys Leu Gly Phe Leu Leu Pro Val Gly Phe Leu Leu Leu Ile  
 1 5 10 15

Ser Thr Val Ala Gly Gly Lys Tyr Gly Val Ala His Val Val Ser Glu  
 20 25 30

Asn Trp Ser Lys Asp Tyr Cys Ile Leu Phe Ser Ser Asp Tyr Ile Thr  
 35 40 45

Leu Pro Arg Asp Leu His His Ala Pro Leu Leu Pro Leu Tyr Asp Gly  
 50 55 60

Thr Lys Ala Pro Trp Cys Pro Gly Glu Asp Ser Pro His Gln Ala Gln  
 65 70 75 80

Leu Arg Ser Pro Ser Gln Arg Pro Leu Arg Gln Thr Thr Ala Met Val  
 85 90 95

Met Arg Gly Asn Cys Ser Phe His Thr Lys Gly Trp Leu Ala Gln Gly  
 100 105 110

Gln Gly Ala His Gly Leu Leu Ile Val Ser Arg Val Ser Asp Gln Gln  
 115 120 125

Cys Ser Asp Thr Thr Leu Ala Pro Gln Asp Pro Arg Gln Pro Leu Ala  
 130 135 140

Asp Leu Thr Ile Pro Val Ala Met Leu His Tyr Ala Asp Met Leu Asp  
 145 150 155 160

Ile Leu Ser His Thr Arg Gly Glu Ala Val Val Arg Val Ala Met Tyr  
 165 170 175

Ala Pro Pro Glu Pro Ile Ile Asp Tyr Asn Met Leu Val Ile Phe Ile  
 180 185 190

- 20 -

Leu Ala Val Gly Thr Val Ala Ala Gly Gly Tyr Trp Ala Gly Leu Thr  
 195 200 205  
 Glu Ala Asn Arg Leu Gln Arg Arg Arg Ala Arg Arg Gly Gly Gly Ser  
 210 215 220  
 Gly Gly His His Gln Leu Gln Glu Ala Ala Ala Glu Gly Ala Gln  
 225 230 235 240  
 Lys Glu Asp Asn Glu Asp Ile Pro Val Asp Phe Thr Pro Ala Met Thr  
 245 250 255  
 Gly Val Val Val Thr Leu Ser Cys Ser Leu Met Leu Leu Leu Tyr Phe  
 260 265 270  
 Phe Tyr Asp His Phe Val Tyr Val Thr Ile Gly Ile Phe Gly Leu Gly  
 275 280 285  
 Ala Gly Ile Gly Leu Tyr Ser Cys Leu Ser Pro Leu Val Cys His Leu  
 290 295 300  
 Ser Leu Arg Gln Tyr Gln Arg Pro Pro His Ser Leu Trp Ala Ser Leu  
 305 310 315 320  
 Pro Leu Pro Leu Leu Leu Leu Ala Ser Leu Cys Ala Thr Val Ile Ile  
 325 330 335  
 Phe Trp Val Ala Tyr Arg Asn Glu Asp Arg Trp Ala Trp Leu Leu Gln  
 340 345 350  
 Asp Thr Leu Gly Ile Ser Tyr Cys Leu Phe Val Leu His Arg Val Arg  
 355 360 365  
 Leu Pro Thr Leu Lys Asn Cys Ser Ser Phe Leu Leu Ala Leu Leu Ala  
 370 375 380  
 Phe Asp Val Phe Phe Val Phe Val Thr Pro Phe Phe Thr Lys Thr Gly  
 385 390 395 400  
 Glu Ser Ile Met Ala Gln Val Ala Leu Gly Pro Ala Glu Ser Ser Ser  
 405 410 415  
 His Glu Arg Leu Pro Met Val Leu Lys Val Pro Arg Leu Arg Val Ser  
 420 425 430  
 Ala Leu Thr Leu Cys Ser Gln Pro Phe Ser Ile Leu Gly Phe Gly Asp  
 435 440 445  
 Ile Val Val Pro Gly Phe Leu Val Ala Tyr Cys Cys Arg Phe Asp Val  
 450 455 460  
 Gln Val Cys Ser Arg Gln Ile Tyr Phe Val Ala Cys Thr Val Ala Tyr  
 465 470 475 480  
 Ala Val Gly Leu Leu Val Thr Phe Met Ala Met Val Leu Met Gln Met  
 485 490 495

- 21 -

Gly Gln Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Val Ser Ser Thr Leu Leu Thr Ser  
                   500                                  505                                  510  
 Leu Ala Val Ala Ala Cys Arg Gln Glu Leu Ser Leu Phe Trp Thr Gly  
                   515                                  520                                  525  
 Gln Gly Arg Ala Lys Met Cys Gly Leu Gly Cys Ala Pro Ser Ala Gly  
                   530                                  535                                  540  
 Ser Arg Gln Lys Gln Glu Gly Ala Ala Asp Ala His Thr Ala Ser Thr  
                   545                                  550                                  555                                  560  
 Leu Glu Arg Gly Thr Ser Arg Gly Ala Gly Asp Leu Asp Ser Asn Pro  
                   565                                  570                                  575  
 Gly Glu Asp Thr Thr Glu Ile Val Thr Ile Ser Glu Asn Glu Ala Thr  
                   580                                  585                                  590  
 Asn Pro Glu Asp Arg Ser Asp Ser Ser Glu Gly Trp Ser Asp Ala His  
                   595                                  600                                  605  
 Leu Asp Pro Asn Glu Leu Pro Phe Ile Pro Pro Gly Ala Ser Glu Glu  
                   610                                  615                                  620  
 Leu Met Pro Leu Met Pro Met Ala Met Leu Ile Pro Leu Met Pro Leu  
                   625                                  630                                  635                                  640  
 Met Pro Pro Pro Ser Glu Leu Gly His Val His Ala Gln Ala Gln Ala  
                   645                                  650                                  655  
 His Glu Thr Gly Leu Pro Trp Ala Gly Leu His Lys Arg Lys Gly Leu  
                   660                                  665                                  670  
 Lys Val Arg Lys Ser Met Ser Thr Gln Ala Pro Leu  
                   675                                  680

&lt;210&gt; 20

&lt;211&gt; 2052

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 20

atggcgtgcc tgggcttctt cctccccgtg ggcttctctc tctctatcag caccgtggcc 60  
 ggggaaaagt acggcgtggc ccacgtgggtg tcggagaatt ggagcaagga ctactgtatc 120  
 ctgttcagct ccgactacat caccctcccc cgggacctgc accacgcccc actcctgccc 180  
 ctgtatgatg gcaccaaggc accctgggtg cggggtgagg attcccccca ccaggccag 240  
 ctccgctccc ccagccagcg gccctccgc cagaccactg ccatggtcat gaggggtaac 300  
 tgcagcttcc acacgaaagg ctggctggct caggggccaag gtgcccacgg gctgctcatc 360  
 gtgagccggg tcagtgaacca acagtgtca gacaccacc tggcacccca ggatccccgc 420  
 cagcccctgg cagacctcac catccctgtg gctatgtctc actatgtga catgctggac 480  
 atcctcagcc acactcgtgg ggaggccgtc gtccgcgtgg ccatgtacgc acccccagag 540  
 cccatcatcg actacaacat gctggtcac ttcacctgg ctgtgggcac agtggctgca 600  
 ggcggctact gggccggcct gaccgaagcc aaccggctac agcggcgccg tgcccgaaga 660  
 ggaggggggt ctggtgtgca ccatcagctg caggaagctg cagcagctga gggagcccag 720  
 aaggaagata atgaggacat ccagtggtgac ttcacgcccg ccatgacagg cgtgggtggtc 780  
 accctgtcct gctcgtcat gctgctgctc tacttcttct atgaccactt tgtctatgtc 840  
 accattggga tctttggcct ggggtgctggc attggcctct acagctgcct gtcaccctg 900

gtgtgccacc tgtccctgcg gcaataccag aggcctccgc acagcctctg ggcctctctg 960  
ccgctgcctc tgctgtgctt ggcgagcctg tgcgcaaccg tgatcatctt ctgggtggcc 1020  
taccgcaatg aggaccgctg ggcgtggctc ctgcaggaca cactgggcat ttcctactgc 1080  
ctgttcgtcc tgcaccgtgt gcggctgccc actctcaaga actgtctcctc cttcctgctg 1140  
gccctgctgg cctttgatgt cttctttgtc ttogtcaccc cttctttcac caaaaccggt 1200  
gagagcatca tggcgaggtg tgccttgggc cctgcagagt cttcaagcca tgagaggctg 1260  
cccatggtac tcaaagtgcc ccggctaaga gtctccgcct tgaccctgtg cagccagccc 1320  
ttctccatcc ttggcttcgg tgacattgtg gtccccggct tcctggttgc ttactgttgc 1380  
cgctttgatg tgcaagtctg ctcccgtcag atctacttcg tggcctgcac cgtggcctat 1440  
gctgtggggc tgctggtcac attcatggcc atggctctca tgcagatggg ccaacctgcc 1500  
ttgctctacc tagtgtccag caccctgctc accagcctgg ctgtggctgc ctgccgcaa 1560  
gagctcagcc tcttctggac tggccagggc agagctaaga tgtgtgggct cggtgtgcc 1620  
ccttcggctg gctctaggca gaagcaggag ggcgcagcag atgccacac agccagcaca 1680  
cttgagagag gcaccagccg aggagcaggg gacttagaca gcaaccctgg agaagacacc 1740  
actgagattg tcaccatata tgagaatgaa gccaccaatc cagaggaccg cagtgatagc 1800  
tccgagggct ggagtgacgc ccacttgat cctaattgagc tgcccttcat cccccctggg 1860  
gcctcggagg agctgatgcc actgatgcca atggccatgc tgatcccact catgccctg 1920  
atgccccgc cctcagagct gggccatgtc catgcccagg cccaggccca cgagactggc 1980  
ctgccctggg cgggactcca caagaggaag ggtttgaaag taagaaagag catgtcgacc 2040  
caggctccct tg 2052